

EFICACIA DEL HISOPO Y CYTOBRUSH PARA OBTENER CELULAS ANORMALES EN LOS FROTIS ENDOCERVICALES Y SU CORRELACION HISTOPATOLOGICA

* Yolimar Martinez; ** Leopoldo Marzullo

PALABRAS CLAVE: Hisopo. Cytobrush. Células endocervicales. Biopsia,

RESUMEN

Con el objetivo de comparar la eficacia del Hisopo y el Cytobrush para obtener células endocervicales anormales y su correlación histopatológica con la biopsia endocervical en mujeres de 15 a 65 años, se realizó una investigación prospectiva consecutiva al azar. Se procedió a tomar en cada paciente las muestras de citología primero con hisopo y luego con Cytobrush y posteriormente la Biopsia del canal endocervical por legrado, las muestras de citología se fijaron con un spray adecuado y las Biopsias se fijaron en formol, Estas muestras fueron leídas y reportadas por un solo patólogo quien no conocía a cual de las pacientes pertenecía la muestra. Los resultados demuestran que existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de células endocervicales obtenidas con ambos métodos, en 23 muestras con Cytobrush se consiguió 20% o más células endocervicales, mientras que con hisopo sólo una muestra obtuvo el mismo porcentaje (Chi 2: 30,10; $p < 0,00000131$). En mujeres de edad avanzada fue mejor el Cytobrush, No existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos para obtener frotis patológicos (Hisopo p: 0,535; Cytobrush p: 0,487), La sensibilidad y especificidad es similar para ambos instrumentos, tienen alta especificidad (Hisopo 84,7% y Cytobrush 88,9%) y baja sensibilidad (Hisopo 0% y Cytobrush 20%),

KEY WORDS: Cotton swap, Cytobrush. Endocervical cells. Biopsy,

SUMMARY

To determine the efficacy of Cotton Swap and Cytobrush to obtain abnormal endocervical cells and their histopathological correlation with Endocervical Biopsy in women from 15 to 65 years old, we performed a prospective, serial and random investigation, In each patient we took the cytology sméar, using Cotton swap firts, with Cytobrush after and the endocervical Biopsy at the end, Te cytology sample was fasten with an adequate fix spray and the Biopsy with formol. The sample was real and reported by single pathologist who does not know who the sample was. The results demonstrate that exist significantly statistical difference between the percent of the endocervical cells obtained with both instrument, in 23 of the Cytobrush's sample we have found 20% or more endocervical cells, while using the Cotton swap just one sample obtained the same percent of the cells (Chi 2: 30,10; $p: 0,00000131$), In advenced age women the Cytobrush was better. Do not exist significantly statistical difference between both methods to obtain pathologist smears (Cotton swap 84,7%, Cytobrush 88,9%) and low sensibility (Cotton swap 0%, Cytobrush 20%),

* Cursante del Postgrado de Ginecología y Obstetricia, UCLA. Venezuela.

** Especialista en Ginecología y Obstetricia Profesor Agregado de la UCLA . Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La citología es el método de pesquisa por excelencia para el cáncer del cuello uterino, pues reúne las características primordiales de poseer una técnica sencilla, a muy bajo costo, lo que hace posible que pueda ser realizada en un gran número de personas en forma ambulatoria y pueda ser ejecutada por el médico general o por un especialista sin mermar la calidad de la misma, siempre y cuando se siga paso a paso la técnica para su ejecución.

Más de cuarenta años después de la introducción del frotis de Papanicolau para la detección de neoplasia cervical pre - invasora y cáncer cervical clínicamente oculto, la confiabilidad de la citología en el diagnóstico de cambios neoplásicos en el epitelio cervical uterino en los programas de pesquisa continúa siendo un debate. (1).

El hisopo o aplicador se ha venido utilizando durante varias décadas para obtener muestras del canal endocervical. Desde 1982, Stormby y Rubio comienzan a utilizar un cepillo (Cytobrush, de Medscand, Malmo - Suecia) para obtener células endocervicales. (2).

En los últimos años ha llamado la atención la elevada incidencia de falsos negativos en las citologías, la frecuencia reportada es hasta de un 40%. (1).

Fetherson, hace énfasis en las causas por las cuales los falsos negativos en las citologías desarrollan cáncer invasor se debe a la ausencia de células endocervicales en los frotis; la presencia de estas células es el factor decisivo para la pesquisa de la neoplasia intraepitelial cervical. (3).

Numerosos estudios han demostrado que la obtención de las células de la unión escamo - columnar se puede mejorar con la utilización del cepillo citológico pues proporciona mayor entidad de células de ese epitelio.

El cuello uterino está constituido principalmente por tejido conjuntivo fibroso y

una pequeña proporción de fibras musculares lisas. Está revestido por dos tipos de epitelio distintos. El exocervix posee epitelio escamoso estratificado mientras que el endocervix está revestido por un epitelio cilíndrico simple con glándulas mucosas. (4)

Existe entre ambas zonas (epitelio escamoso y cilíndrico), un límite que puede ser brusco. Sin embargo con frecuencia existe una zona de transición o escamo - cilíndrica constituida por el epitelio de transición, formado por varias hileras de distinto grado de maduración. En la niña recién, en la mujer madura y en el embarazo la zona de transición se encuentra frecuentemente en pleno conducto endocervical (el epitelio plano estratificado se extiende hacia las zonas más bajas del conducto endocervical). (4).

De acuerdo a Richard los cambios neoplásicos confinados al epitelio superficial sin invasión al estroma se denomina Neoplasia Intraepitelial Cervical. Algunos de refieren a estos cambios intraepiteliales como displasia. Se dice que hay displasia leve, cuando sólo el tercio inferior del epitelio se reemplaza por las células indiferenciadas inmaduras con mitosis frecuentes. Cuando afecta el tercio medio, se diagnostica displasia moderada; y si afecta el tercio superior del epitelio, pero todavía aparece un poco de maduración en la superficie, es adecuado el diagnóstico de displasia avanzada. Richard denominó a estos cambios NIC grados I, II y III y combinó la displasia avanzada y el carcinoma in situ con la denominación de NIC III, pues él considera que es una lesión en extremo difícil de clasificar en forma objetiva y ambas tienen pronóstico y tratamiento similares. (5).

Los datos epidemiológicos hasta ahora señalados sugieren que la neoplasia intracervical tiene muchas de las características de una enfermedad de propagación sexual. Con el transcurso de los años se señalaron diversos agentes infecciosos que incluyen Trichomonas, Chlamydias e inclusive espermatozoides como agentes etiológicos. En fechas más recientes, son objeto de investigación intensa los virus del herpes y el VPH. (5).

La facilidad de acceso al cuello uterino para el estudio de las células y los tejidos y para el examen físico directo ha permitido una investigación exhaustiva de la naturaleza de las lesiones malignas que allí se asientan (6).

Luego de la introducción del frotis de Papanicolau en 1943, la mejor detección de cánceres cervicales pre - invasivos se acompañó de una reducción de la incidencia de cáncer invasivo y de la mortalidad por esta enfermedad. En la actualidad el 70% o más de los casos de enfermedad cervical se detecta como lesión in situ (etapa 0) o invasiva incipiente (Etapa Ia) (7).

Diferentes investigadores están de acuerdo que los mejores resultados diagnósticos en la pesquisa cáncer pre - invasivo depende de una muestra adecuada de la unión escamosa - columnar, la cual debe ser de buena calidad y contener células endocervicales en adecuada proporción (8).

Fetherson hace énfasis en la ausencia de células endocervicales en el frotis, se informe como muestra inadecuada, más que como negativas. En 1988 un grupo de expertos unánimemente determinó, que la ausencia de células endocervicales en pacientes premenopáusicas debe ser considerada insuficiente para el diagnóstico (9).

Un modelo experimental de Stormby y Rubio demostró que las células se adhieren al algodón del Hisopo, a diferencia del Cytobrush, que permite trasladar las células al portaobjeto en una proporción significativamente mayor (9). Además permite tomar muestras de las lesiones inmaduras localizadas en la parte alta del canal endocervical (10, 11).

En 1980 se llevó a cabo una conferencia de consenso en los Institutos Nacionales de Salud (EE.UU.) y se hicieron las siguientes recomendaciones: "1. La detección debe comenzar con el inicio de la vida sexual activa y debe repetirse al término de 1 año; 2. Si los dos primeros PAP (Papanicolau) son normales los estudios citológicos deben suceder a intervalos regulares de 1 a 3 años". El informe de Walton de 1982 propone que en las mayores de 35 años

deben someterse a pesquisa cada 5 años a menos que pertenezca I grupo de alto riesgo quienes deben realizarse el PAP más frecuentemente (4).

Beaumont y Lenkins sugieren en 1992, que el despistaje debe comenzar alrededor de los 20 años y finalizar a los 65 y que con el uso del Cytobrush se disminuirá la proporción de extendidos reportados con ausencia de células endocervicales (12). Chankrabati y Col. encontraron 'un significativo número de células anormales con bajo y alto grado de lesión escamosa intraepitelial en los frotis con cepillo (13).

El estudio de Shettino y Col. concluye que el Cytobrush fue mejor que la espátula de Ayre o el Hisopo en recolectar células endocervicales neoplásicas, sin embargo, al combinar los métodos (Cytobrush o Hisopo) con la espátula su eficacia no tuvo diferencia significativa (14).

Al comparar el Cytobrush y el Hisopo, Kooning y Col. encontraron que en las pacientes no gestantes con frotis de Papanicolau anormales, la efectividad para obtener satisfactoriamente el frotis fue mayor para el Cytobrush, con el cual sólo se reportó el 28% de frotis inadecuados contra el 38% para el Hisopo, siendo superior la eficacia del Cytobrush de obtener células endocervicales. En ese trabajo ambos métodos tuvieron valores similares de correlación con el diagnóstico histopatológico (15). En mujeres de edad avanzada el método combinado Cytobrush más espátula, fue mejor para obtener el frotis de buena calidad que con el hisopo más espátula (16). Davey - Sullivan y Col. obtuvieron células endocervicales en pacientes con orificio cervical estenótico en 82,4% (14 de 17) y 0% (0 de 12) de los casos para cada método combinado respectivamente. Estos resultados fueron similares cuando ellos realizaron los frotis en mujeres post - menopáusicas, donde el frotis fue adecuado en un 72,7% para el Cytobrush más espátula, contra el 28,6% para el Hisopo más espátula, concluyendo que el Cytobrush puede mejorar la detección de displasias cervicales en la población de pacientes con estas características (17).

Para Kent 1 y Col. la eficacia de la citología cervical para detectar enfermedades pre - malignas y malignas depende del muestreo, en la zona de transformación; el uso del Cytobrush para recolectar células endocervicales en mayor cantidad es más efectivo que el uso del Hisopo convencional (18).

Rammou Kinia y Col, recomiendan el método combinado (Cytobrush - Espátula), pues el Cytobrush es efectivo principalmente e para muestras endocervicales y la espátula de Ayre es efectiva principalmente en las muestras exocervicales. Consideran del Hisopo inefectivo para ambas zonas (19). El objetivo del Screening citológico es detectar una lesión intraepitelial y no cáncer invasor.

En virtud de que el Cáncer Cervical sigue constituyendo en nuestro país y el mundo, una de las principales causas de morbilidad en la mujer en edad reproductiva y productiva para la sociedad y en vista de que la bibliografía revisada describe que el Cytobrush es más efectivo que el Hisopo para conseguir células endocervicales, se hace necesario un estudio en nuestra población que compare estos dos métodos de muestreo; para ello las muestras de tomaron secuencialmente en la misma paciente y se compararon los resultados obtenidos con cada instrumento con el estudio anatomopatológico del material del canal endocervical de esa paciente obtenido por biopsia; y así se determinó cual de ellos proporciona extendidos de mayor calidad y es más efectivo para detectar lesiones cervicales intraepiteliales de alto o bajo grado.

PACIENTES Y METODOS

El estudio realizado fue de tipo explicativo experimental prospectivo, donde se planteó la mayor eficacia del Cytobrush sobre el hisopo en obtener células endocervicales anormales y su mayor correlación histopatológica con las biopsias del canal endocervical. Fue un universo finito conformado por las mujeres que habitan en el área de influencia del Servicio de Ginecología "Dr. 1. M. González González" del Hospital Central "Antonio María Pineda" de Barquisimeto, Venezuela. La población objeto de estudio estuvo representada por mujeres entre 18

y 65 años que acudieron al Servicio de Ginecología "Dr. 1. M. González González" del Hospital Central "Antonio María Pineda" en el lapso Julio de 1996 a Julio de 1997. La muestra se seleccionó a conveniencia y estuvo conformada por 50 mujeres para cuya escogencia se tomaron los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

Mujeres de 15 a 65 años

Mujeres que iniciaron vida sexual.

Criterios de Exclusión:

Mujeres menores de 15 años y mayores de 65 años.

Antecedentes de conización en frío de cuello uterino.

Pacientes que recibían tratamiento antibioterápico o esteroideo local en el momento de tomar la muestra.

A toda mujer que cumplía con los criterios señalados y que acudió a la Consulta de Ginecología del Hospital Central "Antonio María Pineda", se le llenó una ficha de recolección de datos con la identificación de la paciente incluyendo dirección y teléfono, antecedentes personales y números claves que le correspondió en el estudio a las muestras tomadas con cada instrumento. La relación número clave - paciente era conocida sólo por la autora. Se procedió a limpiar el cuello con un algodón humedecido en solución fisiológica en los casos donde se visualizó leucorrea moderada a abundante; luego se tomó muestra, primero con hisopo e inmediatamente después con cepillo (Cytobrush).

Se marcó la lámina con el número clave y la fecha de recolección de la muestra. Previa visualización del Cervix con un espéculo seco o humedecido con agua y no con otra sustancia, se introdujo cuidadosamente el hisopo en el canal endocervical y se rotó lentamente sobre su eje, se extrajo, se frotó y rotó sobre la lámina de vidrio; se fijó con spray convencional antes de secarse para evitar artefactos del secado. Luego se introdujo cuidadosamente el Cytobrush (2 cm) en el canal endocervical y se rotó lentamente sólo medio giro (180°), se extrajo y se extendió la muestra sobre el porta objeto y se fijó con spray.

Las láminas se colorearon con el método de Papanicolaou, el anatomopatólogo no sabía que muestras correspondía a la misma paciente ni por cual método fue realizada la citología evitando así la subjetividad del observador.

Por último, se le realizó legrado endocervical con cureta de biopsia endocervical y la muestra obtenida se lavó con solución fisiológica, para luego incluirla en formol; se identificó el frasco con el nombre de la paciente, edad y fecha de la toma de muestra. Se colocó anestesia paracervical en los casos en los cuales la paciente manifestó dolor importante durante el procedimiento, colocando 3cc de lidocaina al 2% a las 3 y 9 referencia horaria a nivel de la unión cérvico - ítmica,

RESULTADOS Y DISCUSION

La citología sigue siendo hoy día el método de elección para la detección temprana de lesiones a nivel de cuello uterino. Sin embargo se discute la eficacia de ésta de acuerdo a al instrumento utilizado para la toma de la muestra: Hisopo o Cytobrush. En la presente investigación se indagó la eficacia de ambos instrumentos, así como también su correlación histopatológica con la biopsia endocervical.

Cuando se analizan los resultados se observa que el 50% de las pacientes estudiadas (25) tenían edades comprendidas entre 36 y 45 años (Cuadro N° 1)

Cuadro N° 1. Distribución de las pacientes de acuerdo a la edad.

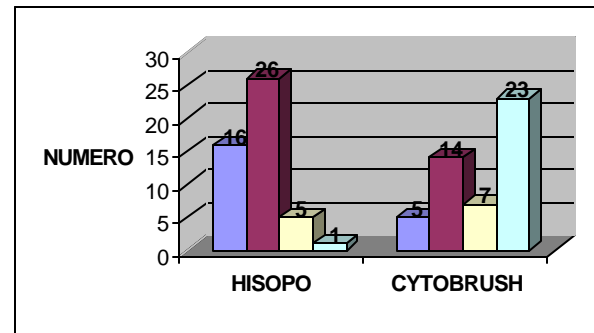
EDAD (AÑOS)	NUMERO
15 - 25	8
26 - 35	8
36 - 45	25
46 - 65	9
TOTAL	50

Al comparar el porcentaje de células endocervicales obtenidas con ambos

instrumentos, se encontró que en 23 de las pacientes estudiadas se obtuvo 20% y más células endocervicales y en 6 no se observaron dichas células al tomar la muestra con Cytobrush, mientras que con hisopo, sólo en una paciente se pudo obtener el 20% y más de células endocervicales y en 18 de ellas no se observaron; (Ch 2: 30,10 y $p < 0,000001$), lo cual es altamente significativo. (Gráfico N° 1). Estos hallazgos son similares a lo reportado en el modelo experimental de Stomby y Rubio (2) y en la investigación realizada por Kent 1. y Col. en 1991 (18).

Gráfico N° 1

Porcentaje de células endocervicales obtenidas con Hisopo y Cytobrush



Con el Hisopo en el 66,67% (6) de las pacientes entre 46 - 65 años las citologías reportaron ausencia de células endocervicales. Cuando la muestra fue tomada con Cytobrush sólo el 33,33% (3) tenían citologías con ausencia de dichas células; esto se corresponde con lo encontrado por Davey - Zullaban y Col, cuando realizaron frotis en mujeres post - menopáusicas.

En el grupo etario de 36 - 45 años que en este estudio fue el que reunió mayor número de pacientes se encontró que el 48% (12) de las muestras tomadas con Cytobrush tenían 20% y más células endocervicales mientras que con Hisopo ninguna de las pacientes obtuvo este porcentaje de células, (Gráficos N° 2 y 3).

Gráficos N° 2 Porcentaje de células endocervicales obtenidas en las citologías tomadas con hisopos en relación a la edad de las pacientes.

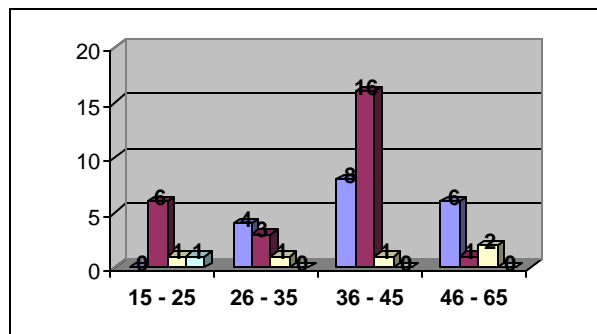
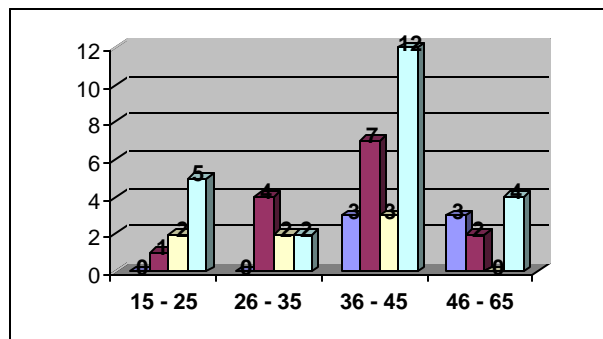


Gráfico N° 3 Porcentaje de células endocervicales obtenidas en las citologías tomadas con Cytobrush en relación a la edad de las pacientes.



La inflamación leve inespecífica fue el diagnóstico más frecuente con ambos instrumentos. Se produjo un mayor número de muestras inadecuadas con hisopo en comparación con el Cytobrush. La patología de mayor relevancia que se detectó con ambos fue el VPH tanto para las citologías como para las biopsias (6 pacientes con el Hisopo y 7 con el Cytobrush y 4 con en las biopsias): (Cuadros N° 2 y 3).

Cuadro N° 2. Diagnósticos obtenidos en las citologías con Hisopo y Cytobrush.

DIAGNOSTICO	HISOPO	CYTOBRUSH
MATERIAL INADECUADO	8	2
NORMAL	10	25
INFLAMACIÓN INESPECÍFICA LEVE	31	23
INFLAMACIÓN MODERADA	1	6
VPH	6	7

Al agrupar los resultados que se muestran en el cuadro N° 2 en Patológicos (inflamación moderada y VPH) y No Patológicos (todos los diagnósticos restantes) se consigue un $\chi^2 = 0$ para una $p = 1$ por tanto no hay diferencia significativa entre ambos instrumentos. (Cuadro N° 2 - A).

Cuadro N° 2 - A. Diagnósticos patológicos y no patológicos obtenidos con Hisopo y Cytobrush

DIAGNOSTICO	HISOPO	CYTOBRUSH
PATOLÓGICO	43	43
NO PATOLÓGICO	7	7

El 78% de las biopsias resultaron normales (39) seguido de 22% con Inflamación Leve Inespecífica y un 8% para el VPH. (Cuadro N° 3).

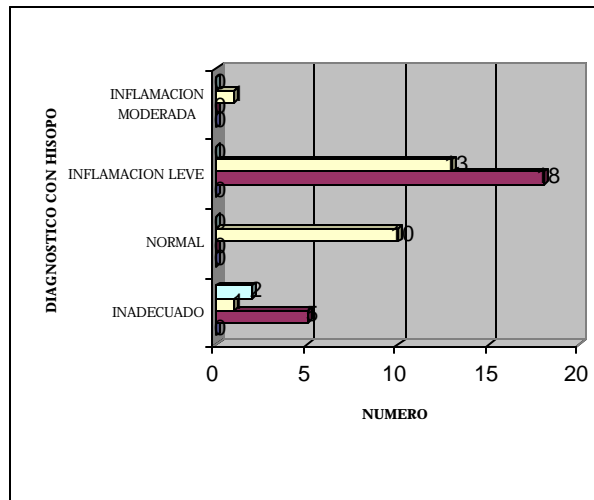
Cuadro N° 3. Diagnósticos obtenidos con biopsia endocervical

DIAGNOSTICO	NUMERO
NORMAL	39
VPH	4
INFLAMACIÓN CRÓNICA INESPECÍFICA LEVE	11
NETAPLASIA	4

El diagnóstico de VPH se realizó con <5% de células endocervicales en el 66,67% de las muestras tomadas con hisopo y en un 42,86% de las recogidas con Cytobrush. Esto pudiera explicarse debido a que el VPH sólo se consigue en tejido estratificado, es decir en los sitios donde se asiente una metaplasia escamosa y no sobre células endocervicales.

La finalidad del gráfico N° 4 es presentar la coincidencia diagnóstica entre los dos instrumentos, se observa que el diagnóstico de Inflamación leve coincide en 18 (36%) de las 50 pacientes, seguidas por 10 (20%) diagnosticadas como normal y 2 (4%) con muestras inadecuadas.

Gráfico N° 4. Diagnóstico obtenido con Hisopo en relación con el diagnóstico con Cytobrush.



Si se analiza por separado al VPH se obtiene que en ninguna paciente coincide este diagnóstico con ambos instrumentos, de las 6 pacientes en las cuales se les diagnosticó VPH con hisopo, el 50% de ellas tenían citologías normales con Cytobrush y el otro 50% Inflamación leve. Al invertir la relación diagnosticando VPH con Cytobrush el 57,14% (4) fue reportado como inadecuado con el Hisopo y el 42,86% (3) se les encontró inflamación leve (cuadro N° 6).

Cuadro N° 6. Diagnóstico de VPH en relación al instrumento de recolección de muestra para la citología endocervical.

DIAGNOSTICO DE VPH 1/2	1	2	1	2
	HISOPO Nº	CYTOBRUSH %	CYTOBRUSH Nº	HISOPO %
VPH/INADECUADO	0	0	4	57,14
VPH/NORMAL	3	50	0	0
VPH/INFLAMACIÓN LEVE	3	50	3	42,88
VPH/INFLAMACIÓN MODERADA	0	0	0	0
VPH/VPH	0	0	0	0
TOTAL	6	100	7	100

Al establecer la correlación diagnóstica de ambos instrumentos con la Biopsia se encuentra que con el Hisopo, de las 50 pacientes estudiadas en el 18 % (9) coincide el diagnóstico de normalidad en un 16% (8) Inflación leve y en un 0% el de VPH, Con el Cytobrush se registró 46% (23), 16% (8) y 2% (1) respectivamente para cada diagnóstico señalado anteriormente (Gráficos N° 5 y 6).

Gráfico N° 5. Diagnóstico obtenido con Hisopo en relación a la biopsia endocervical.

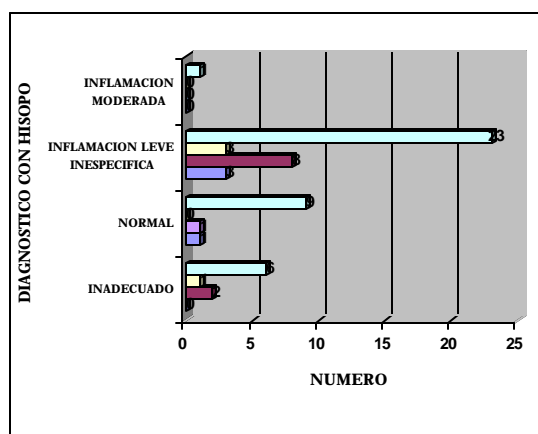
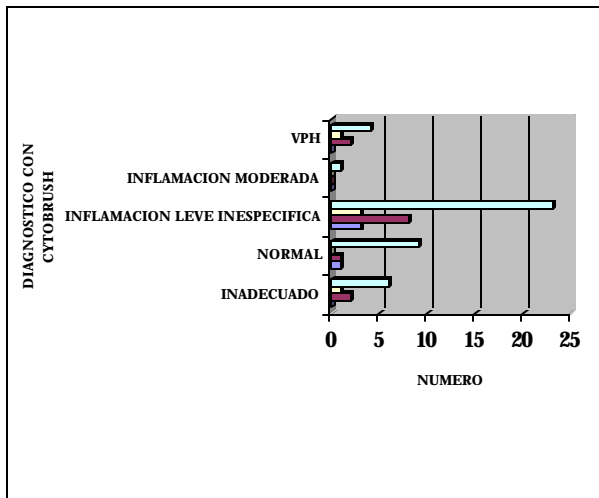


Gráfico N° 6. Diagnóstico obtenido con Cytobrush en relación a la biopsia endocervical.



Al condensar los resultados y dividir en cada instrumento los diagnósticos en patológicos y no patológicos se encuentra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos (hisopo: Fisher $P = 0,535$; Cytobrush: Fisher $p = 0,487$), similar a lo reportado por Kooning y Col. Se calculó además la Sensibilidad y Especificidad resultando que ambos tienen baja Sensibilidad (hisopo: 0% y Cytobrush 20%) y elevada Especificidad (hisopo: 84,7% y Cytobrush 88,89%). (Cuadro N° 7).

Cuadro N° 7. Diagnósticos obtenidos con citología en relación a la Biopsia endocervical.

	CITOLOGIA	BIOPSIA	
		PATOLOGICA	NO PATOLOGICA
HISOPPO	PATOLOGICO	0	7
	NO PATOLOGICO	4	39
CYTOBRUSH	PATOLOGICO	1	5
	NO PATOLOGICO	4	40

CONCLUSIONES

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de células endocervicales con los diagnósticos patológicos obtenidos se consigue que el mayor número de dichos diagnósticos fue reportado cuando las muestras tenían <5% de células endocervicales. Al tener células alteradas

puede hacerse diagnóstico a pesar que la muestra no posea el porcentaje Ideal de las mismas (20% y más).

En las mujeres de edad avanzada donde la unión escamocolumnar clásicamente se encuentra dentro del canal endocervical se pudo obtener mayor cantidad de células endocervicales con el Cytobrush por lo tanto menor cantidad de muestras inadecuadas.

No existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la capacidad de ambos métodos en obtener frotis patológicos.

No se encontró correlación diagnóstica para el VPH cuando se compararon ambos instrumentos entre sí.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el Hisopo y el Cytobrush al correlacionarlos con la Biopsia.

La Sensibilidad y Especificidad fueron similares para ambos instrumentos.

RECOMENDACIONES

Promover la utilización del Cytobrush para la pesquisa en el canal endocervical. A pesar que en este estudio no se obtuvo diferencia significativa entre los dos instrumentos para conseguir células endocervicales anormales, bien es cierto, que con el Cytobrush se puede conseguir mayor cantidad de muestras inadecuadas, con una diferencia altamente significativa con respecto al Hisopo.

Utilizar el Cytobrush en aquellas pacientes donde la unión escamocolumnar se encuentre en el interior del canal endocervical como es el caso de las mujeres post - menopáusicas, pues se obtuvo un menor número de muestras inadecuadas en estas pacientes al usar Cytobrush.

Motivar a la realización de otro estudio con la misma metodología, pero tomando las muestras en pacientes de alto riesgo para Cáncer de cuello uterino.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gay J.D. Donalson y Cols. False Negative Results in Cervical Cytologic Studies. Acta citológica 29: 1043 – 1046. 1985.
2. Stormby N, Rubio C. A. Cervical brush versus conventional Cotton Swab Applicator. Monografía. Medscan, Malmo (Suecia), 1982.
3. Fetherston W. C. False Negative Cytologic in Invasive Cancer of the Cervix. Clin. Obst. Gynec. 1983; 26: 927 – 937.
4. González Merlo J. Ginecología. 5ta Edición. Barcelona – España; 1988: 6 – 9.
5. Novak. Tratado de Ginecología. 11ª Edición. Editorial Interamericana. México. 1991: 572, 578.
6. Disaia – Creasman. Ginecología Oncológica. Edición Editorial Panamericana. Buenos Aires. 1991: 9 – 10.
7. TE Linde. Ginecología Operatoria. 10ma Edición. 1990: 275 – 78.
8. Irazabal Ada – Piñango Ramón. Eficacia del Cepillo Citológico Versus Hisopo en la Obtención de Células Endocervicales. Trabajo de Grado. UCLA. 1994.
9. Malpica, CC; Somogy L. Citología Endocervical entre Muestras Tomadas con Hisopo y Cytobrush. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 1992; 52 (2): 73 – 75.
10. Aglander, E. Negative Smear in Women Developing Invasive Cervical Cancer. Acta Obstetric Gynecol Scand. 56: 115 – 118. 1977.
11. Alons – Van Kordelaar y Col. Diagnostic Accuracy of Squamous Cervical Lesions Studied in Spatula – Cytobrush Smears. Acta Citológica. 32: 801 – 84. 1988.
12. Beaumont B. y Col. Cervical Cytology. Occas – Pap. R – Coll – Gen – Pract. 1992 Dec (58): 89 – 91.
13. Chakrabarte S. y Col. Brush Vs Spatula For Cervical Smears Histologic Correlation With Concurrent Biopsies. Acta Cytologica. 1994. May – Jun; 38 (3): 315 – 8.
14. Shettino F. y Col. Endocervical Detection of CIN. Cytobrush Versus Cotton. Eur – J – Gynecol – Oncol. 1992. 14 (3): 234 – 6.
15. Koonings – PP y Col. Randomized Clinical Trial Comparing The Cytobrush on Cotton Swab for Papanicolaou Smears. Obstet – Gynecol. 1992 Aug; 80 (2): 241 – 5.
16. Hutchinson M. Cervex – Brush and Cytobrush. Comparison of Their Ability to Sample Abnormal Cells for Cervical Smears. Su Comments J – Reprod – Med. 1991 Aug; 36 (8): 581 – 6.
17. Davey – Zullaban DB. The Cytobrush Effect on pap Smear Adequacy. Fam – Pract – Res – J. 1991 Mar; 11(1): 57 – 64.
18. Kent – J y Col. Cytobrush Quality Assurance in Endocervical Smears. 1991 Feb; 51(2): 139.
19. Rammou Kinia R. Comparison Acta Cytol. 1991. Jan – Feb; 35(1): 69 – 75. Comments J – Reprod – Med. 1991 Aug; 36(8): 581 – 6.